

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann

**Ueber Intersexualität
und Nebennierenrindenhyperplasie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
JAKOB ZAHN
von Basel

1948
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. *A. Werthemann*

**Ueber Intersexualität
und Nebennierenrindenhyperplasie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

Vorgelegt von
JAKOB ZAHN
von Basel

1948
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. *A. Werthemann*
Tag der Promotion: 9. Juli 1947



Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
78. Jahrgang 1948, Nr. 20, Seite 480

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit setzt sich zur Aufgabe, anhand der Beschreibung dreier weiterer Fälle von Intersexualität und Nebennierenhyperplasie aus dem Basler Beobachtungskreis das gesetzmäßige Verhalten dieser z. T. familiär vorkommenden Fehentwicklungen zu beschreiben und auf Grund neuerer Ergebnisse der Genetik und Endokrinologie den Wechselwirkungen der keimbedingten und hormonal beeinflussten geschlechtsbestimmenden Faktoren nachzugehen. Sie bedeutet eine Fortsetzung der Arbeiten von *Werthemann* aus den Jahren 1935 und 1941 zu denselben Problemen. Sie wird insbesondere durch die Mitteilung eines Falles einer 76jähr. Patientin als Gegenstück zu den gewöhnlichen Vorkommnissen bei Säuglingen erweitert. Ferner findet sich darunter eine Beobachtung, bei welcher männliche Keimdrüsen und Verweiblichung des äußern Genitale mit Nebennierenhyperplasie verbunden waren, eine Feststellung, welche von gewissen Autoren als zufällig und sporadisch, aber offenbar nicht als wesentlich aufgefaßt wird.

2. Beschreibung der Fälle

Fall 1. Elise M., 76j., S. 962/41. (Der Fall wurde von Prof. *Werthemann* an der Tagung der Freien Vereinigung der Schweizer Pathologen am 27./28. Juni 1942 in Lausanne beschrieben; Ref. in Schweiz. med. Wschr. 1943, 985.)

Aus der Familienanamnese ist nur zu entnehmen, daß der Vater Potator war und Suizid beging.

P.A. (Heilanstalt Sonnenhalde Riehen, Vorsteher Dr. *E. Sikemeier*). Nach der Geburt sei man im Zweifel gewesen, ob es sich um ein männliches oder weibliches Kind handle. Sie habe normal menstruiert und sei zur richtigen Zeit ins Klimakterium gekommen. Sie habe nie weibliche

Mammae gehabt, schon lange eine Glatze und eine Baßstimme. Sie litt an einer rezidivierenden katatonen Schizophrenie.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Obduzent P.-D. Dr. S. Scheidegger). Leiche einer alten Frau in herabgesetztem Ernährungszustand. Brustdrüsen fehlen vollkommen; Mamillen klein. Haupthaar gelichtet, ergraut, große Glatze, die bis ans Hinterhaupt reicht; nur in der Schläfengegend sind noch Haare vorhanden. Schambehaarung gering, schneidet geradlinig ab. Am äußern Genitale findet sich eine penisartige Bildung. Die Schamspalte ist eng. Der Gesichtsausdruck ist männlich, der Unterkiefer ist groß, vorstehend, leicht akromegal; Nase groß. Am Kinn und an der Oberlippe sehr starke Behaarung. – Die Nebennieren sind groß, schwer, rechts 25,5 g, 6:5,5:1,8 cm, links 45,5 g, 7:8:2 cm. Auf Schnitt ist das Gewebe der Nebennieren gelblich-bräunlich, einzelne Abschnitte sind hellgelblich gefärbt, andere mehr orangegelb bis braun und fleckig. Es ist kaum zwischen Rinde und Pigmentzone zu unterscheiden. Das Marklager ist schmal. Am Blasenaustritt findet sich ein kirschgroßer, vorstehender Knoten unter der Mucosa (Prostata?). Der Uterus ist mittelgroß, etwas nach links verlagert, die Tuben sind schlank. Ovarien gut mittelgroß, Oberfläche glatt. Rechtes Ovar 30:15:11 mm, linkes Ovar 35:17:9 mm. Das penisartige Gebilde entspricht einer vergrößerten Clitoris. Hodenanlagen sind nicht festzustellen, auch nicht im Leistenkanal.

Makroskopische Präparation des fixierten Genitalpräparats (Abb. 1): Der Uterus mißt aufgeschnitten von der Portio bis zum Fundus 7 cm. Abstand der beiden Tubenwinkel $3\frac{1}{2}$ cm. Die Vagina ist dünnwandig, durchwegs von glatter Schleimhaut ausgekleidet; aufgeschnitten mißt sie in der Mitte ca. 8 cm, distalwärts verengert sie sich trichterförmig, um tief unten nach vorne in die Urethra einzumünden, und gemeinsam in eine Oeffnung unter der penisartig vergrößerten Clitoris nach außen zu münden. $3\frac{1}{2}$ cm oberhalb der Einmündung des Vaginalkanals in die Urethra findet sich am Harnblasenausgang ein harter kirschgroßer Knoten. In der Harnblase selber ist das Trigonum gut ausgebildet und die Einmündungsstellen der Ureteren beidseits an richtiger Stelle auffindbar. Ganz distal weitet sich dann der Urethrankanal wieder etwas aus, um in der lochförmigen Oeffnung nach außen zu münden. Hier wird dieser Kanal umgeben von einem auf beiden Seiten entwickelten Schwellkörper. Dicht vor der Mündung nach außen finden sich hymenartige Falten, die beidseits entwickelt sind, und dazwischen eine Rinne, welche sich bis zum Kopf der penisartig vergrößerten Clitoris erstreckt.

Mikroskopische Untersuchung:

Nebennieren. Die Wucherungen der Rindensubstanz zeigen nicht das Bild einer einfachen Hyperplasie, sondern sind mehr adenomatös geartet. Dabei erscheinen aber die vorhandenen Nebennierenelemente durchaus als gereift. In der Umgebung von größeren zentral verlaufenden Venen ist da und dort Fettgewebe ausgebildet, in welchem sich kleine Rundzelleninfiltrate finden, möglicherweise auch Blutbildungselemente. Auch das Stroma ist bisweilen sehr kräftig entwickelt; es finden sich da und dort breite Bindegewebszüge. Der Lipoidgehalt ist ein sehr wechselnder, im allgemeinen findet er sich vor allem in den peripheren Abschnitten der Wucherungen, während die zentralen Bezirke wesentlich lipoidärmer sind, gelegentlich ein braunes körniges Pigment enthalten. In der Rinde der linken Nebenniere fand sich ein größerer älterer Konglomerattuberkel mit

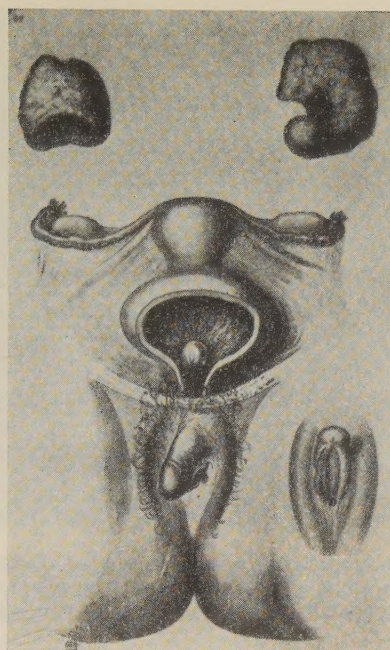


Abb. 1. Fall 1, Elise M., 76j. S. 962/41. Hyperplasie der Nebennieren (oben). Weibliches inneres Genitale. Am Blasenausgang kirschgroßer prostataartiger Knoten unter der Mucosa. Penisartige Hypertrophie der Clitoris mit Hypospadie (unten rechts). Mündung der Vagina in die Urethra. Mündung des Sinus urogenitalis in einer lochförmigen Oeffnung unter der Clitoris.

bindegewebiger Sklerosierung, z. T. auch mit Nekrosen. An einzelnen Stellen ist sicher auch Mark vorhanden; teilweise ist es sogar recht üppig entwickelt.

Der prostataartige Knoten am Harnblasenausgang (Abb. 2 und 3) besteht zur Hauptsache aus Bindegewebe, in welchem glatte Muskelfasern eingelagert sind. In den zentralen Abschnitten lassen sich keine Drüsenformationen erkennen, wohl aber sind beiderseits in der Peripherie einige z. T. cystisch erweiterte Drüsenformationen zu sehen, die an Prostata erinnern, auch Konkremeente erkennen lassen und desquamiierte Epithelien im Innern enthalten. Dieser Knoten liegt unter der Harnblasenschleimhaut, zwischen dieser und dem Knoten ist auch noch Muskulatur der Harnblasenwandung in dünner Schicht zu erkennen. Nach unten grenzt er an die Vagina an. Die begleitenden Arterien sind hier stark arteriosklerotisch verändert, die Gefäßwände z. T. vollkommen verkalkt.

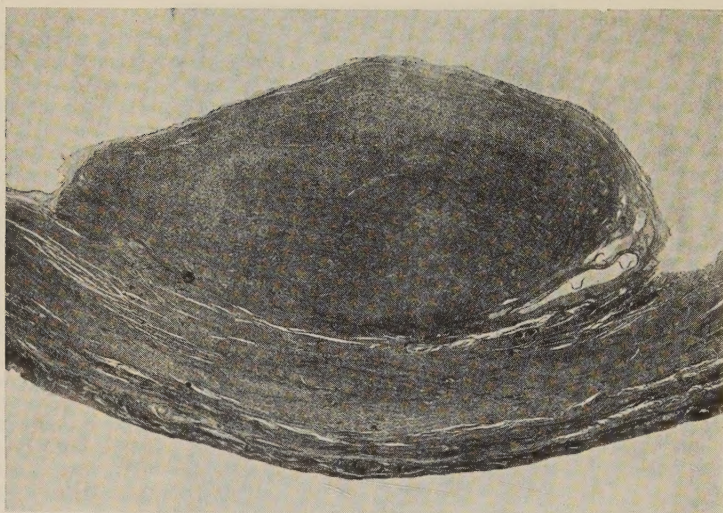


Abb. 2. Fall 1. Prostataartiger Knoten, besteht zur Hauptsache aus Bindegewebe, in welchem einige glatte Muskelfasern eingelagert sind. Nur in der Peripherie einige Drüsenformationen. Vergrößerung $6\frac{1}{2}$ fach.

Die Ovarien zeigen im ganzen starke bindegewebige Fibrose. Rinde und Mark sind nicht mehr unterscheidbar. Es finden sich mehrere fertig ausgebildete noch vaskularisierte Corpora fibrosa. Links fand sich im Hilus und im Mesovarium reichlich paraganglionäres Gewebe. Rechts ist das Rete ovarii z. T. cystisch entartet und zeigt Bildung von Pseudoglomerula. In der Mesosalpinx sind die Epoophoronschläuche von Ringmuskulatur umgeben. Weiter distalwärts fanden sich in der Mesosalpinx und in der obern Kante des Ligamentum latum beidseits Gruppen von Drüsen-schläuchen mit hohem zylindrischem Epithel und Flimmerhaaren, die am ehesten mit denjenigen einer Epididymis zu vergleichen sind (Abb. 4 und 5). Die ovariellen Arterien sind leicht sklerotisiert. Stellenweise fanden sich im periarteriellen Gewebe und in der Adventitia diffuse Rundzelleninfiltrationen.

In der Hypophyse fanden sich fast ausschließlich eosinophile Elemente.

Die Mamma besteht aus sklerotischem Bindegewebe, in welchem einige gangartige Schläuche eingelagert sind, wie man sie normalerweise beim Manne findet. Keine erweiterten Ductuli und keine Drüsenläppchen.

Diagnose. Pseudohermaphroditismus femininus externus: Hypertrophische penisartige Clitoris mit Hypospadie. Fast völliges Fehlen der Mammæ. Glatzenbildung. Starke Bartbehaarung. Männlicher Gesichtsausdruck. Stärkere Verknöcherung der Rippenknorpel. Starkes Vortreten und Verknöcherung des Kehlkopfs. Vorwiegend männliche Beckenform. Relativ große Ovarien. Kleine rudimentäre Prostata. Starke Hyperplasie

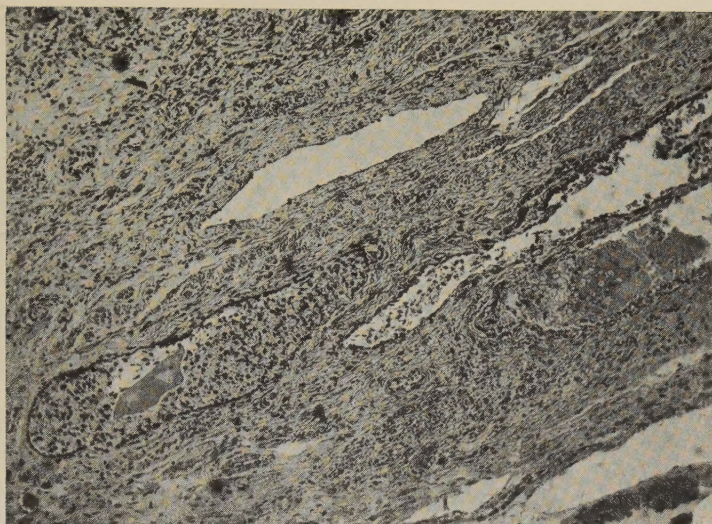


Abb. 3. Fall 1. Partie aus der Peripherie des prostataartigen Knotens. Drüsenformationen mit niedriger zylindrischer Epithellage ausgekleidet, enthalten im Innern desquamierte Epithelien. Vergrößerung 120fach.

der Nebennieren. Konfluierende Bronchopneumonie vor allem des linken Unterlappens, frischere hypostatische Pneumonie des rechten Unterlappens. Lungenemphysem bei Zeichen frischer Lungenstauung. Dilatation und Erschlaffung des rechten Herzens. Stauungsinduration der Milz und der Leber bei starker seniler Atrophie, vor allem der Milz. Leichte Stauungsinduration der Nieren, senile Atrophie des Nierenparenchyms, Fettumwachsung der Nierenbecken. Kleiner Decubitus über dem Sacrum. Hydrocephalus internus et externus. Chronische vernarbende Cholecystitis bei Cholelithiasis. Verwachsungen der Gallenblase mit Querdarm und Netz. Totale Obliteration der Appendix. Hypertrophie der Pylorusmuskulatur. Narbenbildungen im Gekröse. Allgemeine Abmagerung.

Fall 2. Peter (!) H., 3 Mon. alt, S. 1029/41 (Abb. 6).

Starb im Säuglingsheim unter der Diagnose Atrophie, Bronchopneumonie?, Hypospadie, Otitis media dextra, Soor.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll. Leiche eines männlichen Kindes. Der Penis ist klein; die Vorhaut erstreckt sich nicht über die Glans, die Urethralöffnung findet sich nicht an der Spitze, sondern an der Unterseite des Penis. Der Hodensack ist klein, es lassen sich darin keine Hoden palpieren. – Im kleinen Becken findet sich ein Uterus sowie zu beiden Seiten Ovarien. Die Nieren sind an ihrem obern Pol von den ziemlich großen Nebennieren überlagert, welche von fester Konsistenz und etwas

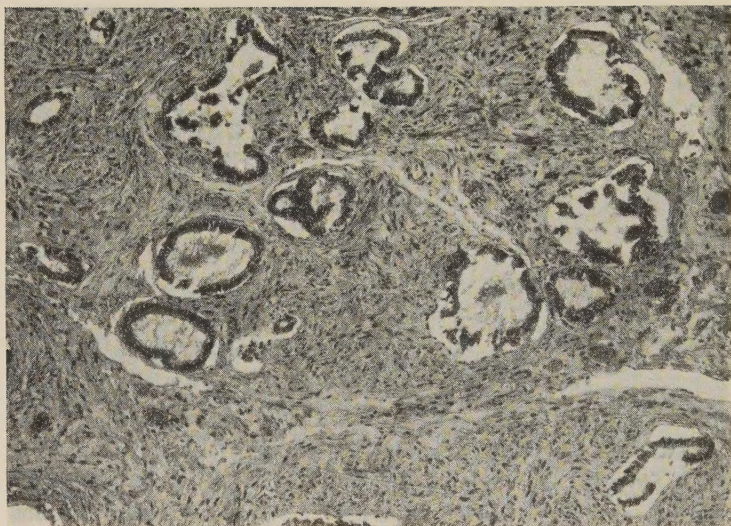


Abb. 4. Fall 1. Gruppe von epididymisartigen Schläuchen in der Mesosalpinx. Vergrößerung 75fach.

höckeriger Oberfläche sind. Die Ureteren sind schlank, die Harnblase ist mittelgroß und zartwandig. Hinter der Harnblase findet sich ein deutlich ausgebildeter Uterus mit Andeutung von zwei Hörnern. Die Tuben sind schlank und zart, die Ovarien deutlich ausgebildet und von zarter Beschaffenheit. Am rechten Ovar findet sich eine kleine Cyste.

Mikroskopische Untersuchung:

Die *Nebennieren* zeigen deutliche Rindenhyperplasie, z. T. in Form von adenomatösen Wucherungen, die sich vor allem an der Oberfläche, aber auch nach innen zu finden. Im Zentrum ist z. T. das Bindegewebe sehr stark entwickelt und die Gefäße hochgradig hyperämisch. Zwischen dem Bindegewebe erkennt man ziemlich große Zellelemente, die am ehesten als isolierte Rindenzellen aufzufassen sind. Das Protoplasma dieser Zellen ist z. T. bräunlich pigmentiert. Außerdem finden sich aber sichere Markelemente. Sie liegen meist in der Umgebung eines zentralen Gefäßes. Der Befund an verschiedenen Stellen, sowohl links wie rechts, ist ziemlich ähnlich. Vor allem fällt immer wieder der stellenweise starke Bindegewebsreichtum auf.

Auf 4 Blöcken werden die Organe im kleinen Becken untersucht. *Harnblase, Vagina und Darm* sind von richtigem Epithel ausgekleidet und weisen keine Besonderheiten auf. Die *Einmündung der Vagina in die Urethra* läßt sich auf den Serien verfolgen (Abb. 7). Um Vagina und Urethra herum, und zwar vor allem oberhalb deren Vereinigung, findet sich eine deutliche *Prostataanlage*.

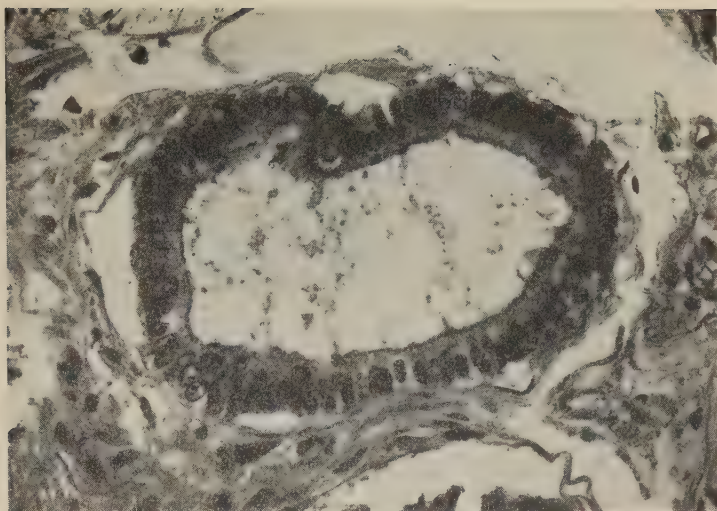


Abb. 5. Fall 1. Stärkere Vergrößerung eines der epididymisartigen Schläuche. Hohes Zylinderepithel mit Bürstenbesatz, besonders gut rechts erkennbar. Vergrößerung 470fach.

Die *Ovarien* sind fast in ihrer ganzen Ausdehnung erfüllt von größeren und kleineren Follikelcysten, welche nur einen schmalen Saum von Rinde übriglassen, in welchem sich reichlich Primordialeier finden.

Die *Tuben* sind richtig ausgebildet. Daneben findet sich ein deutliches Paroophoron.

Im *Gehirn* (Hypothalamus, 4. Ventrikel, Stammganglien, Occipitalrinde) sind die Ganglienzellen öfters etwas gebläht. Hie und da, besonders in der Olivenformation, finden sich kleine Gliaknötchen. (Einen ähnlichen histologischen Befund im Gehirn beschrieben *Velten* und *Noethe* bei einem Fall von interrenaler Intersexualität; sie setzten diesen Befund in Beziehung zur „interrenalen Intoxikation“).

Diagnose. Nebennierenrindenhypertrophie und Intersexualität: Penisartige Hypertrophie der Clitoris mit Hypospadie, weibliche innere Genitalien. Pigmentierter Dickdarmkatarrh. Zeichen von Pädatrophy. Bronchopneumonie in den abhängigen Lungenpartien. Starke Blähung der Lungenrandteile. Dilatation des Herzens. Oedem und leichte braune Atrophie der Leber. Anämie des Gehirns. Blähung des Magens.

Fall 3. Susanne (!) St., 32 Tage alt, S. 338/45 (Abb. 8).

Klinische Angaben (Kinderspital Basel, Vorsteher Prof. Dr. E. Freudenberg). Wurde mit 13 Tagen eingewiesen. Röntgenologisch wurde Pyloro- und Oesophagospasmus nachgewiesen. Entsprechende Therapie mit Erfolg. Am 31. Tag trat plötzlich eine Parotitis rechts auf, aus dem Ductus Stenonianus entleerte sich Eiter. Am 32. Tag ungeklärter Kollaps, völliges

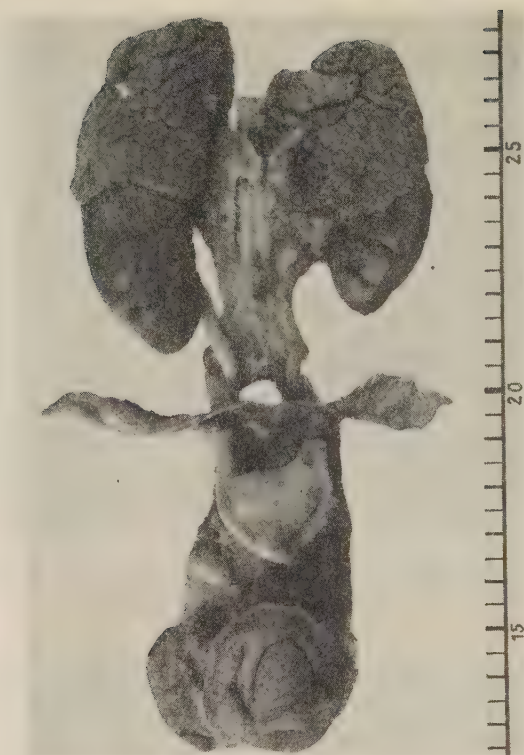


Abb. 6. Fall 2. Peter (!) H., 3 Mon. alt, S. 1029/42. Hyperplasie der Nebennieren, weibliches inneres Genitale. Penisartige Hypertrophie der Clitoris mit kräftigem Präputium. Hypospadie. Scrotumartige Verwachsung der Labia majora.

Kreislaufversagen, Exitus. Auffallend war während des ganzen Spitalaufenthalts die graufahle Hautfarbe und die große Mattigkeit des Säuglings.

Familienanamnese. Ein Bruder gesund. Eine 2 Jahre ältere Schwester starb im Alter von 5 Monaten an unklarer Ursache. Sie litt an einer Hymenalatresie (!), die im Kinderspital operativ behandelt wurde. Der übrige Befund war: Kleine Vulva, sehr langer Damm, große Labien und Clitoris normal entwickelt. Kleine Labien rudimentär; häutiger Verschluss des Introitus vaginae.

Eltern gesund, nicht blutsverwandt. In P₄ tritt eine Großmutter De aus Liedertswil im Kanton Baselland auf. Das ist derselbe Name und derselbe Heimatort wie derjenige des Falles, den *Werthemann* 1941 veröffent-

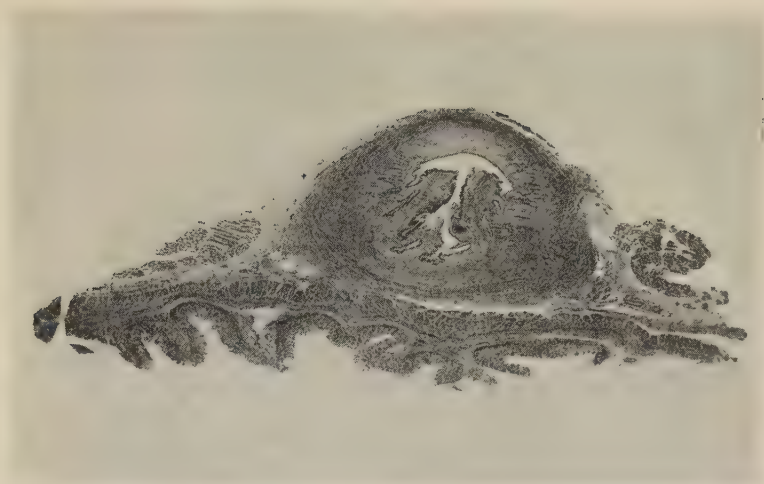


Abb. 7. Fall 2. Querschnitt durch die Urogenitalwege im Bereich der Einmündung der Vagina in die Urethra. Unten Darm, Mitte Vagina in Verbindung mit der Urethra (oben). Um Vagina und Urethra herum deutliche Prostataanlage. Vergrößerung 7fach.

licht hat. Doch konnte anhand der bis 1660 vorhandenen Kirchenbücher kein direkter verwandtschaftlicher Zusammenhang gefunden werden. (Bei diesen Nachforschungen ergab sich auch, daß bei dem von Werthemann 1941 publizierten Stammbaum insofern ein Irrtum unterlaufen war, als in den Fällen Fe wohl eine Großmutter De aus Liedertswil auftritt, daß aber auch hier keine direkte verwandtschaftliche Beziehung zu einer der beiden andern Linien De. gefunden werden kann.)

Auszug aus dem Sektionsprotokoll (Obduzent Prof. Dr. A. Werthemann). Leiche eines für sein Alter mittelgroßen weiblichen Säuglings. Die Nebennieren sind vergrößert. Mark ist makroskopisch nicht nachzuweisen. An der rechten Arteria umbilicalis findet sich eine erbsengroße aneurysmatische Ausbuchtung. Das innere Genitale zeigt im Gegensatz zum weiblichen äußern Genitale das Fehlen eines Corpus uteri. Als Keimdrüsen finden sich an Stelle der Ovarien rundliche, ovale Drüsen vom Typus entschieden zu kleiner Hoden, sowie von da aus ein dünnes, leicht geschlängelttes Rohr, das als Vas deferens anzusprechen ist. Dieses liegt dann einem derben Gewebskörper auf, der makroskopisch am ehesten als Prostata zu bewerten ist. Das äußere Genitale läßt große und kleine Labien erkennen. Im Introitus vaginae findet sich eine schlitzförmige Oeffnung, die in eine weite Vagina führt. Darüber findet sich die Urethra. Gewicht der Nebennieren 12 g.

Mikroskopische Untersuchung:

Bei den Keimdrüsen handelt es sich beidseits um typisches Hodengewebe, mit Gruppen von Hodenkanälchen und kräftig entwickeltem

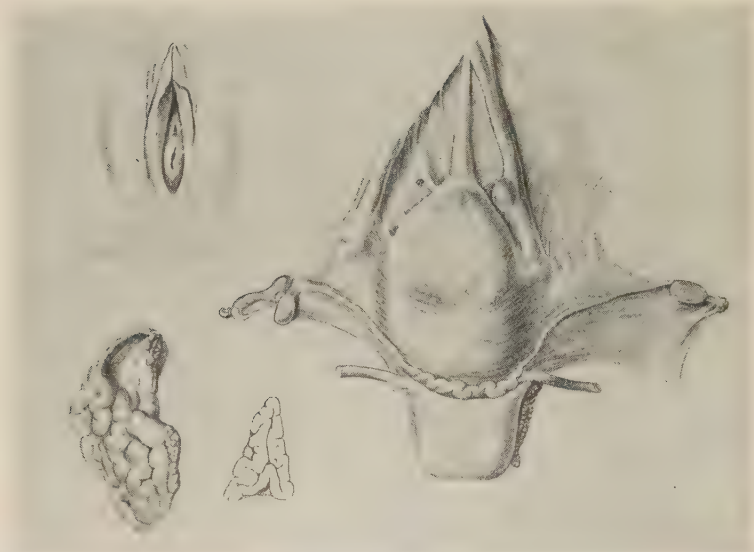


Abb. 8. Fall 3. Susanne (!) St., 32 Tage alt, S. 338/45. Weibliches äußeres Genitale (oben links). Intraabdominal gelegene Hoden mit Vas deferens. An der rechten Arteria umbilicalis erbsengroße Erweiterung. Hyperplasie der Nebennieren (links unten).

bindegewebigem Stroma. Im weiteren Verlauf der in Stufen untersuchten Keimdrüse ist auch ein gut angelegtes Rete testis und Nebenhodengewebe ausgebildet.

Die *Nebennieren* (Abb. 9) zeigen sehr stark hyperplastische, teilweise adenomatöse Rinde. Dabei sind die Zellen teils wasserklar, teils mehr protoplasmareich. An keiner Stelle konnte mit Sicherheit Marksubstanz gefunden werden. Die einzelnen adenomartigen Rindenbezirke werden durch zartes Bindegewebe voneinander getrennt. An manchen Stellen, namentlich in der Nähe der größeren Gefäße, finden sich auffallend starke Entzündungsinfiltrate mit teilweise polynucleären Leukocyten, teilweise Lymphocyten. Da und dort finden sich auch kleine Corpora amylacea-ähnliche Kalkkonkremente.

Die *Samenbläschen* bestehen aus einem zellreichen üppigen bindegewebigen Stroma, in welchem einige etwas gefaltelte Lichtungen vorkommen, die von mehrreihigem Zylinderepithel ausgekleidet sind. Daran angrenzend findet sich die kräftig entwickelte Muskulatur der *Harnblase*, sowie die deutlich von Uebergangsepithel ausgekleidete Harnblasenlichtung.

Weiter caudalwärts erkennt man in der Fortsetzung der Stelle der Samenblasen weitere, etwas verzweigte, kanalartige Bildungen, die von reichlich bindegewebigem Stroma und besonders auch glatter Muskulatur

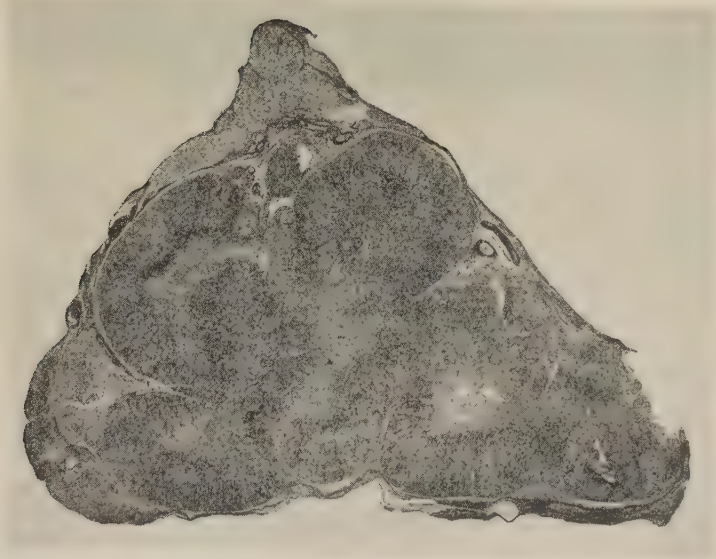


Abb. 9. Fall 3. Hyperplasie der Nebennierenrinde, teilweise von adenomatösem Charakter. Keine Marksubstanz nachweisbar. Vergrößerung 10fach.

umgeben werden. Typisches Prostatagewebe ist jedoch auf diesen Schnitten nicht zu erkennen.

Noch weiter caudalwärts findet sich eine reichlich gebuchtete, von Plattenepithel ausgekleidete Bildung, die als *Vagina* angesprochen werden muß. Sie wird umgeben von kräftiger Muskulatur. Beidseits findet sich zwischen zwei Falten dieser Vagina je ein Spalt, der von Zylinderepithel ausgekleidet ist (Gartnersche Gänge).

Das *Vas deferens* besteht aus einer zellreichen kräftigen Wandung. Die gut entwickelte Lichtung ist von ein- bis mehrreihigem hohem Zylinderepithel ausgekleidet.

Die *Arteria umbilicalis* läßt eine ziemlich stark entwickelte Adventitia erkennen, jedoch keine Aneurysmabildung. Im Bereich der stärksten Ausweitung ist das Gefäß ziemlich weit und die Verödung erst im Gange.

Die *Hypophyse* zeigt normalgeschichteten Aufbau mit Vorder- und Hinterlappen sowie etwas spärlicher Pars intermedia.

Im *Gehirn* (Hypothalamus, 4. Ventrikel, Stammganglien, Occipitalrinde) kein pathologischer Befund.

In der rechten *Glandula parotis* findet sich eine herdförmige, z. T. abszedierende Entzündung sowohl der Drüsenanteile als namentlich auch des Interstitiums.

Diagnose. Nebennierenrindenhyperplasie (bei fast vollkommenem Fehlen des Markes) mit Pseudohermaphroditismus: Weibliches äußeres Genitale mit männlichen, intraabdominal gelegenen Keimdrüsen und Vas deferens.

Fehlender Uterus. Starke terminale Aspiration von Mageninhalt. Bronchopneumonien. Starke Hyperämie der innern Organe, insbesondere von Leber, Milz und Nieren sowie der abhängigen Lungenpartien. Schwere eitrige Parotitis, leichtere Strumitis und Lymphadenitis.

3. Epikrise

Schwarz, Moszkowicz, Werthemann u. a. haben darauf hingewiesen, daß die Erklärung des Phänomens der Intersexualität mit der Klarheit unserer Erkenntnis über die Geschlechtsbestimmung steht und fällt.

Das genetische Geschlecht wird im Moment der Befruchtung durch den Chromosomenmechanismus festgelegt. Dadurch kommt es normalerweise in der bivalenten Anlage zu einem eindeutigen Ueberwiegen, einer Epistase, des einen geschlechtsbestimmenden Faktors über den andern.

Durch Verlust eines X-Chromosoms in der ersten oder einer spätern Furchungsteilung können Gynandromorphe entstehen, die hauptsächlich bei Insekten bekannt sind (*Morgan*). Dabei kann der Körper in der Symmetrieebene in eine männliche und eine weibliche Hälfte geteilt sein; es kommen aber auch transversale Teilungen vor, oder es kann ein Quadrant andersgeschlechtlich sein, oder man beobachtet sonstige mosaikartige Zusammensetzungen. Ob auch bei Säugern und beim Menschen Gynandromorphismus vorkommt, wird von den meisten Autoren bezweifelt; auf alle Fälle würden dabei die Grenzen durch die morphogenetischen Wirkungen der Hormone verwischt.

Unter Intersexen versteht *Goldschmidt* auf Grund seiner Versuche am Schwammspinner (*Lymantria dispar*) Individuen, die ihre Entwicklung mit einem Geschlecht beginnen und mit dem andern beenden. Er bezeichnet sie im Gegensatz zum räumlichen Mosaik der Gynandromorphen als ein Mosaik in der Zeit. Der Grad der Intersexualität ist eine Funktion der zeitlichen Lage des „Drehpunktes“. Je früher der Drehpunkt liegt, desto weniger Organe sind schon geschlechtlich determiniert, desto vollständiger wird also auch die Geschlechtsumwandlung sein. Bei sehr frühem Drehpunkt ist die Umwandlung morphologisch vollständig, es entstehen „Umwandlungsmännchen“ bzw. „Umwandlungsweibchen“, bei denen die genetische Komposition mit dem morphologischen Verhalten nicht übereinstimmt. Eine Geschlechtsumwandlung kann dann stattfinden, wenn die geschlechtsbestimmenden Faktoren des genetischen Geschlechts über die des andern nicht genügend überwiegen, wenn das „epistatische Minimum“

nicht erreicht ist. Das kann durch qualitative Unstimmigkeit der Geschlechtschromosomen bei Kreuzung geographisch verschiedener Rassen (Lymantria-Typus), oder durch quantitative Unstimmigkeit geschehen, wenn das numerische Verhältnis der Geschlechtschromosomen zu den Autosomen ein ungünstigeres wird (Drosophila-Typus).

Die Uebertragung der Ergebnisse von *Goldschmidt* auf die Verhältnisse beim Menschen ist vor allem ein Verdienst von *Moszkowicz*. Danach gehören alle Grade von Gegengeschlechtlichkeit, so auch Clitorishypertrophie bei der Frau, Hypospadie und Kryptorchismus beim Mann, vielleicht auch die Homosexualität, zum allgemein biologischen Phänomen der Intersexualität.

Nüesch, *Baltzer*, *Florin*, *Seiler* u. a. lehnen die Annahme eines Drehpunktes ab und nehmen für das Entstehen der Intersexualität die gleichzeitige mehr oder weniger ausgeglichene Wirkung von männlichen und weiblichen geschlechtsbestimmenden Faktoren an.

Lang fand unter den Geschwistern von männlichen Homosexuellen eine starke Verschiebung zugunsten der Knaben, nämlich 125,8 : 100 statt dem normalen Verhältnis 106 : 100; er stellt deshalb die Vermutung auf, daß ein Teil der angeborenen Homosexuellen genetisch weiblich („Umwandlungsmänner“) seien. Seine Zahlen wurden durch *Jensch* bestätigt. Dieselbe Hypothese hat auch schon *Goldschmidt* im Jahre 1916 aufgestellt, aber später wieder fallen gelassen. Es wäre nun zu erwarten, daß unter den Kindern dieser Umwandlungsmänner nur Mädchen auftreten, da sie ja nur Spermien mit 2 X-Chromosomen zu bilden imstande wären. Unter den Kindern von Homosexuellen wurde aber keine Erhöhung der Mädchenziffer gefunden, was *Lang* damit erklärt, daß wahrscheinlich genuine Homosexuelle selten heiraten, im Gegensatz zu exogen bedingten.

Neben der genetischen Intersexualität gibt es aber auch eine rein *hormonal bedingte Intersexualität*. Das bekannteste Beispiel dafür ist die Zwicke des Rindes, die bei verschiedengeschlechtlichen Zwillingschwangerschaften entstehen kann. Dabei ist das männliche Kalb normal gebildet, während der weibliche Zwilling weitgehend maskulinisiert ist. Man erklärt sich diese Erscheinung dadurch, daß die männlichen Gonaden früher entwickelt und funktionstüchtig sind als die weiblichen, so daß durch Anastomosen der Nabelarterie männliche Sexualhormone in den noch weniger weit entwickelten Zwilling strömen, und dort ihre morphogenetischen Wirkungen entfalten können, ohne in weiblichen Hormonen ein entsprechendes Gegengewicht zu finden.

Lang hat sich in der oben zitierten Arbeit auch gefragt, ob ein ähnliches Phänomen nicht auch beim Menschen vorkommen könne. Er fand unter 28 Zwillingsgeschwistern von Homosexuellen 25 Knaben und nur 3 Mädchen; *Jensch* fand unter 37 Zwillingen 28 Knaben und 9 Mädchen. Die Zahl der gleichgeschlechtlichen Zwillinge ist also gegenüber der Norm stark vermehrt. Daraus schließt er, daß auch die Möglichkeit einer totalen hormonal bedingten fötalen Geschlechtsumwandlung beim Menschen besteht.

Ueber die geschlechtsumstimmenden Wirkungen der heterologen Sexualhormone wurden schon häufig Versuche angestellt (*Raynaud* u. a.). Kürzlich hat *O. M. de Vaal* über Versuche an graviden Mäusen berichtet. Durch Injektion von männlichem bzw. weiblichem Sexualhormon in den Amnionsack wurden Intersexe erzeugt. Er stellte dabei fest, daß es unmöglich ist, das Ovar eines genetisch weiblichen Embryos in einen Testis zu verwandeln. Behandlung vor der Rückbildung der gegengeschlechtlichen Gänge (Müllersche bzw. Wolffsche Gänge) bewirkte Persistenz derselben. Weiter stellte er fest, daß das Gebiet des Sinus urogenitalis am empfindlichsten auf das heterosexuelle Hormon reagierte. Hauptsächlich aber ist bemerkenswert, daß *bei diesen künstlichen Zwittern eine Hypertrophie der innern Schicht der Nebennierenrinde entstand*. Man könnte das vielleicht als Arbeitshypertrophie bei einer „Notstandsaktion“ der Nebennierenrinde (*Seitz*) zur Aufrechterhaltung des genetischen Geschlechts deuten. Diese Befunde sprechen auch für die Ansicht von *Moszkowicz*, der die Nebennierenrindenhyperplasie bei Pseudohermaphroditismus für die *Folge* der zu geringen geschlechtlichen Epistase hält.

Umgekehrt könnte man sich aber auch leicht vorstellen, daß eine genetische Prädisposition zur Intersexualität (nur geringe Epistase) durch hormonale Einwirkung ausgelöst wird (*Werthemann*). Da ja die Entwicklung der inkretorischen Drüsen auch von der zygotischen Anlage abhängig ist, wirken die Hormone normalerweise lediglich als Realisatoren und Multiplikatoren der in der genetischen Anlage vorhandenen Potenzen. Es ist denkbar, daß bei geringer Epistase auch die andersgeschlechtlichen Hormone vermehrt gebildet werden und so die Realisation und Multiplikation einer anlagemäßig vorhandenen Intersexualität bewirken.

Die Beziehungen zwischen den Nebennierenrinden (NNR) und den Sexualorganen sind sehr mannigfach. Zuerst ist darauf hinzuweisen, daß sowohl die NNR als auch der inkretorische Teil der Gonaden vom Hypophysenvorderlappen gesteuert werden. Es ist möglich, daß z. B. eine Ueberfunktion der NNR nicht nur eine

verminderte Ausschüttung des corticotropen, sondern auch des gonadotropen Hormons bewirkt.

Schwarz weist auf die Vergrößerung der NNR während der Gravidität, bei vielen Tieren während der Brunst hin. *Berblinger* hat bei Männern eine gewisse Parallelität zwischen Körperbehaarung und NNR-Masse festgestellt. *Tonutti* lehnt unmittelbar morphologisch faßbare Beziehungen zwischen Keimdrüsen und NNR ab; nach ihm sind Veränderungen, die durch „Maßnahmen an der Peripherie des hormonalen Systems“ hervorgerufen wurden, stets durch Funktionsänderungen des Hypophysenvorderlappens bedingt. Nach seinen Experimenten zieht der Ausfall eines vom HVL gesteuerten endokrinen Organs auch eine Änderung in der Bildung anderer glandotroper Hormone nach sich.

Marchand, der als erster 1891 die gleichzeitige Anomalie der NNR bei einem Fall von Pseudohermaphroditismus beschrieb, wies darauf hin, daß sich die Gonaden und die NNR aus benachbarten Bezirken des Cölomepithels entwickeln. Da im Falle *Marchands* die Ovarien atrophisch waren, dachte er daran, daß sich die hypertrophischen NNR auf Kosten des Bildungsmaterials der Ovarien entwickelt hätten.

Seitz nimmt an, daß die NNR, wie die Gonaden, einen ausgeprägt geschlechtlichen Charakter hätten, daß sie männlich oder weiblich determiniert seien. Bei Insuffizienz der Gonaden könnten die NNR als „Notstandsaktion“ deren Funktion übernehmen. Doch sind immer auch noch Reste der heterologen Geschlechtsanlage in der NNR vorhanden, die z. B. im Klimakterium das Uebergewicht bekommen können, was sich in Bartwuchs und Tieferwerden der Stimme äußern kann. Von diesen Resten würden auch die relativ häufigen Tumoren ausgehen, die bei Frauen Hirsutismus und allgemeine Virilisation bewirken, Erscheinungen, die nach operativer Entfernung des Tumors wieder verschwinden. Treten solche Tumoren im Kindesalter auf, so kommt es zu Pubertas praecox, bei Mädchen meist mit Hirsutismus, bei Knaben dagegen meist ohne Geschlechtsumschlag. Demselben Gedankengang folgen auch *Schultheiß*, *Wallart* und *Werthemann* zur Erklärung der Vermännlichung durch ein NNR-Karzinom.

Eine feminisierende Wirkung ist sehr selten. Nach *Wereschinski* hemmen hypertrophische Nebennieren immer nur die weibliche Komponente. Analog bezeichnet auch *Berner* die NNR-Hyperplasie bei weiblichen Pseudohermaphroditen als konstant und gesetzmäßig, bei männlichen als zufällig und sporadisch. *Oswald* bezeichnete den durch NNR-Hyperplasie bei männlichen Individuen hervorgebrachten Zustand als asexuell.

Andrerseits stellte *Goldzieher* 7 Fälle von Effemination aus der

Literatur zusammen, die durch NNR-Tumoren hervorgerufen wurden, und bei denen meist eine starke Vermehrung des Oestrogens im Urin gefunden wurde, analog der starken Androsteronausscheidung bei virilisierenden Tumoren. Dagegen anerkennt *Goldzieher* die Fälle von einfacher Gynäkomastie nicht als Effemination, da diese vielleicht auch durch das allerdings noch hypothetische „Cortilactin“ verursacht waren. Hierher gehört auch der Fall des Addison-Kranken von *Edwards*, *Shimkin* und *Shaver*, bei dem infolge der Therapie mit NNR-Extrakt Gynäkomastie auftrat, die beim Absetzen des Präparats verschwand und beim Wiedereinsetzen wieder auftrat. *Østergaard* beschrieb einen 28-jährigen Mann, bei dem durch einen Hodentumor, der wahrscheinlich von aberrierendem NNR-Gewebe ausging, Verweiblichung mit Oestroneausscheidung auftrat, und der durch Exstirpation des Tumors geheilt wurde.

Verzár wies auf die chemische Verwandtschaft der Hormone hin. Bis jetzt sind 28 chemisch verschiedene Steroide, darunter auch alle bekannten Sexualhormone, aus der NNR isoliert worden. Doch kann man im Experiment bei adrenaletomierten Tieren alle Ausfallserscheinungen mit Desoxycorticosteron kompensieren. Nach *Verzár* haben die normalerweise in den NNR vorhandenen Sexualhormone funktionell keine Bedeutung; sie sind Ab- oder Aufbauprodukte des NNR-Hormons. Doch besteht die Möglichkeit, daß diese pathologisch vermehrt sind und dann entsprechende Wirkungen entfalten. *Miescher* und *Reichstein* konnten Sexualhormone aus Desoxycorticosteron darstellen. Vielleicht kann eine ähnliche Reaktion im Organismus fermentativ ebenfalls ablaufen. Chemisch und funktionell besteht eine besonders enge Verwandtschaft zwischen dem Corticosteron und dem Progesteron. Mit Progesteron oder mit einem Corpus luteum können adrenaletomierte Ratten am Leben erhalten werden. Umgekehrt kann auch mit Desoxycorticosteron die Schwangerschaft einer Ratte, der man das Corpus-luteum-tragende Ovar entfernt hat, unterhalten werden (*Kehl*).

Spiegel stellte eine maskulinisierende Wirkung von NNR-Tumoren auch bei frühkastrierten Meerschweinchen fest, was also für eine direkte Wirkung der NNR auf die Erfolgsorgane ohne Vermittlung der Gonaden spricht.

Howard beschrieb bei der Maus eine normalerweise vorübergehend auftretende „X-Zone“, der sie auf Grund von Experimenten androgene Funktion zuschrieb. Im Analogieschluß auf den Menschen wurde die Hypertrophie oder Persistenz dieser Zone von

verschiedenen Autoren für die Genese einer Vermännlichung oder eines Pseudohermaphroditismus femininus verantwortlich gemacht (*Blackman, Nordahl* u. a.), während *Boullaran, Cahuzac, Salvador* und *Genesseau* einen von *Pottenger* und *Simonsen* aus NNR extrahierten „sexual-stimulating-factor“, der im Tierversuch männliche Eigenschaften fördert und weibliche hemmt, als mögliche Ursache annehmen. *Tonutti* bestreitet die Existenz einer bestimmten androgenen Zone; er ist der Ansicht, daß die Bildung von Steroiden mit Prägstoffwirkung, die er wie *Verzár* als Nebenproduktion bei der Erzeugung der „Cortinstoffe“ auffaßt, je nach Bedarf entweder in der ganzen Rinde, oder durch Einengung des Arbeitsparenchyms von peripher und zentral her in einem wechselnd großen mittleren Rindenbereich stattfinden kann.

Der Pseudohermaphroditismus, zu dem auch unsere 3 Fälle gehören, wird mit der gleich- oder gegengeschlechtlichen Frühreife, dem Virilismus und der Effemination unter dem Begriff des „interrenal-genitalen Syndroms“ (*Schwarz*) oder des „Interrenalismus“ (*Mathias*) zusammengefaßt, wenn diese Formen mit einer Hyperplasie oder Geschwulstbildung der NNR kombiniert sind, wobei das vermehrte Rindenparenchym auch in versprengten sog. *Marchandschen* Beizwischennieren vorkommen kann.

Werthemann stellte auf Grund einer Sichtung der Literatur fest, daß zwar nicht selten Intersexualität mit NNR-Hyperplasie gepaart ist, daß es aber auch häufig Fälle gibt, wo eine NNR-Hyperplasie ohne morphologische Veränderungen an den Genitalorganen vorkommt. Andererseits gibt es auch Zwitterbildungen ohne anatomisch feststellbare NNR-Veränderungen. Dennoch beweisen die Fälle mit Pubertas praecox oder mit Virilisation, die durch Entfernung eines NNR-Tumors geheilt wurden, den Einfluß der NNR auf das Genitalsystem. Auch beobachtete *Bauer* einen Fall von NNR-Ueberfunktion ohne anatomischen Befund. *Broster* ist es gelungen, Bartwuchs, Amenorrhöe und sogar Homosexualität bei Frauen durch Exstirpation einer normal aussehenden Nebenniere zu heilen.

Nach *Schwarz, Bauer, Berner, Berblinger* u. a. ist die NNR-Hyperplasie nur bei genetisch weiblichen Pseudohermaphroditen der ursächliche oder auslösende Faktor, während bei männlichen Intersexen die gleichzeitige Anomalie der NNR eine zufällige gleichgeordnete Mißbildung ist. *Schwarz* ist der Ansicht, daß eine übermäßige Rindentätigkeit auf die geschlechtsbestimmenden Genkomplexe des Chromosomenbestands derart einwirke, daß der an das X-Chromosom gebundene Faktor (also der Weiblichkeits-

bestimmende) in seiner Wirkungsfähigkeit beeinträchtigt ist, sei es durch Abschwächung seiner selbst oder durch Steigerung des entgegengesetzten Widerstands. Die Pseudohermaphroditen mit männlichen Keimdrüsen deutet er entweder als reine Fehlbildungen, oder denkt auch an die Möglichkeit, daß auch diese genetisch weiblich sein könnten. Nach *Goldschmidt* und *Moszkowicz* ist die Mehrzahl der Intersexe, gleichgültig ob sie Hoden oder Ovarien besitzen, genetisch weiblich, während *Lang* auf Grund statistischer Erhebungen zum Schluß kommt, die Mehrzahl müsse männlich sein.

Weyeneth und *Werthemann* wiesen darauf hin, daß aus rein morphologischen Gründen die NNR bereits zu einer Zeit wirksam sein könne, wo sich die Keimdrüsenanlage eben erst in männlicher oder weiblicher Richtung zu differenzieren beginnt. Es wäre also aus zeitlichen Gründen möglich, daß ein in dieser Zeit einsetzender starker heterosexueller Reiz die Bildung von Keimdrüsen bewirke, die dem genetischen Geschlecht widersprechen. Nach *Moszkowicz* entscheidet es sich bei Embryonen von 30 bis 40 mm Scheitel-Steiß-Länge, ob ein Ligamentum latum gebildet werden soll. Wenn nachher ein Geschlechtsumschlag eintritt, so können sich die Gonaden noch zu Hoden entwickeln, die aber im Becken retiniert werden.

Für die genetische Bedingtheit der Intersexualität spricht vor allem deren familiäres Vorkommen. *Werthemann* zitiert neben seinen eigenen Fällen einige weitere aus der Literatur. *Nordahl* zitiert, leider ohne Quellenangabe, eine Sippe von *Diefenbach*, wo in 5 Generationen 8 Fälle von Pseudohermaphroditismus vorgekommen seien. In dem von *Werthemann* 1935 publizierten Stammbaum traten verschiedene Erbschäden auf (Kretinismus, Geisteskrankheiten, Syndaktylie, Hämangiome, Klumpfuß, Duodenalstenose).

Nach der Ansicht von *Werthemann* kann eine Ueberfunktion der NNR eine Intersexualität provozieren, wenn die Anlage dazu vorhanden ist, die aber auch allein schon genügen kann, die Intersexualität zu erzeugen. Es besteht kein Grund anzunehmen, daß dies nur für genetisch weibliche Wesen gilt, besonders da ja schon mehrere Fälle bekannt sind, wo durch NNR-Tumoren eine Verweiblichung von Männern bewirkt wurde (*Goldzieher*). Daß eine Maskulinisation von Frauen viel häufiger ist, kann darauf beruhen, daß die Reste der androgenen Elemente in der Nebenniere zur Tumorbildung stärker disponiert sind als die weiblichen. Dabei sind wir uns bewußt, daß mit dem Wort „Disposition“ noch nichts erklärt ist.

Daß umgekehrt bei einer genetisch prädisponierten Intersexualität die heterosexuellen Reste der NNR leichter zu einer übermäßigen Entwicklung kommen könnten, wurde schon angetönt.

McIntosh und *Brown* konnten bei einem Fall von Pseudohermaphroditismus femininus externus mit NNR-Hyperplasie, bei dem männliches Sexualhormon im Urin gefunden wurde, eine gewisse Besserung der morphologischen Symptome durch jahrelange Medikation von Stilböstrol erreichen, doch mußte schließlich doch noch chirurgisch eine Amputation der Clitoris und eine Erweiterung des atretischen Vaginalkanals ausgeführt werden.

Weiter ist bemerkenswert, daß die Kinder mit Pseudohermaphroditismus und NNR-Hyperplasie meist im Alter von wenigen Wochen bis Monaten unter dem Bilde von chronischen Ernährungsstörungen sterben. Als erster hat sich *v. Gierke* mit dieser Frage beschäftigt und hat den Zustand als „*interrenale Intoxikation*“ bezeichnet.

Werthemann stellte 3 Möglichkeiten der Genese dieses Krankheitsbildes auf, das weit eher unter den Zeichen einer chronischen Vergiftung als einer akuten Nebenniereninsuffizienz verläuft. Es kommt eine Ueberfunktion der Rinde, eine Unterfunktion des Marks, oder endlich eine Dysfunktion der Nebenniere in Frage. *Velten* und *Noethe* glauben an eine Vergiftung durch resorbierte Stoffwechsel- und Abbauprodukte, die bei der physiologischen Umwandlung der innern Rindenschichten entstehen.

Auch unsere Fälle 2 und 3 starben unter ähnlichen Erscheinungen. Dagegen wurde unsere Patientin M. 76 Jahre alt. Da bei ihr im Gegensatz zu den beiden Säuglingen reichlich Nebennierenmark vorhanden war, gewinnt die Hypothese an Wahrscheinlichkeit, die eine Unterfunktion des Marks für das Zustandekommen der „*interrenalen Intoxikation*“ verantwortlich macht. Eine unserem Fall 1 auffallend ähnliche Beobachtung machte *Bosselmann*, dessen Patientin 58 Jahre alt war, mit 16 Jahren den Stimmbruch bekam, Bartwuchs und eine Glatze aufwies, und, wie unsere Patientin, schizophren war. Eine weitere Patientin *Bosselmanns* starb im Alter von 48 Jahren in einem eigenartigen Coma 2 Tage nach einer Appendektomie.

Als NNR-Insuffizienz faßt dagegen *Cohen* den Tod eines 20j. Soldaten auf, der seinerzeit eine Pubertas praecox hatte (mit 2½ Jahren großer Penis mit häufigen Erektionen, lange Schamhaare) und anläßlich einer Pneumonie unter kollapsartigen Erscheinungen starb. Bei der Sektion fand man eine starke Ver-

größerung der Nebennieren (zusammen 90 g) und einen beidseitigen Hodentumor aus NNR-Gewebe, sonst jedoch keine Veränderungen an den Genitalorganen.

Zur Erklärung der Befunde bei unserem Fall 1 müssen wir einen in früher Entwicklungszeit wirksam gewesenen vermännlichenden Reiz annehmen, der die penisartige Vergrößerung der Clitoris, die Bildung von epididymisartigen Wucherungen aus den Urnierenschläuchen und die Bildung eines Sinus urogenitalis bewirkte, und gleichzeitig bestimmte weibliche Merkmale unterdrückte (fehlende Ausbildung einer Vulva, eines Hymens, des Scheidenausgangs, fehlende Brustdrüsen). Dieser vermännlichende Reiz oder die durch ihn umgestimmten Gewebe waren aber auch noch im spätern Leben insofern wirksam, als durch ihn der Kehlkopf in männlicher Art umgebildet wurde, daß ein starker Bartwuchs auftrat, und vielleicht durch ihn auch die Bildung einer Glatze gefördert wurde. Für die richtige Entwicklung der Eierstöcke und ihre frühere Funktion sprechen deutlich ausgebildete Corpora fibrosa.

Bei Fall 2, der als Säugling an „interrenaler Intoxikation“ zugrunde ging, ist die Vermännlichung bedeutend stärker ausgebildet. Das Kind trug einen männlichen Vornamen, das äußere Genitale war ausgesprochen männlich, und nur eine Hypospadie, ein vermutlicher Kryptorchismus und eine deutlich ausgebildete Raphe am Scrotum konnten auf eine Intersexualität hinweisen. Dagegen fanden sich bei der Sektion wohl ausgebildete Ovarien, Tuben, ein Uterus und eine Vagina, die in die Urethra mündet.

Bei Fall 3 endlich war der äußere Habitus eindeutig weiblich. Man war bei der Sektion überrascht, im Abdomen Hoden und ein Vas deferens zu finden. Man kann bei diesem Fall nicht nach *Oswald* von einem „asexuellen Zustand“ oder von einer „Entmännlichung“ sprechen. Dagegen läßt sich die Ansicht von *Moszkowicz* u. a. nicht widerlegen, daß auch dieses Kind genetisch weiblich sein könnte, und daß durch einen zur Zeit der geschlechtlichen Determinierung der Gonaden vorübergehenden, starken vermännlichenden Reiz die Keimdrüsen zu Hoden wurden, während dann die Entwicklung der äußern Genitalien wieder dem genetischen Geschlecht folgte.

Man wird auch in unsern Fällen die Intersexualität mit der Hyperplasie der NNR in Beziehung setzen müssen. Eine zufällige gleichgeordnete Mißbildung ist nach *Schwarz* „statistisch potenziert unwahrscheinlich“.

Ob dagegen die Vergrößerung der Nebennieren eine Folge der zu geringen geschlechtlichen Epistase ist (*Moszkowicz*), d. h. ob

die Nebennieren durch eine „Notstandsaktion“ (*Seitz*) zugunsten des bedrohten genetischen Geschlechts eine kompensatorische Hypertrophie erfahren haben, oder ob umgekehrt die NNR-Hyperplasie als *ursächlicher oder auslösender Faktor* einer anlagemäßig vorhandenen Intersexualität angesehen werden muß (*Werthe-
mann*), können wir heute noch nicht entscheiden.

Für die erste Ansicht sprechen vor allem auch die Versuche von *de Vaal*, der durch Hormonapplikation in den Amnionsack Intersexe mit hyperplastischen NNR erzeugte. Dagegen spricht für die zweite Ansicht die Tatsache, daß die oft adenomartigen Wucherungen der NNR eher der Ausdruck einer Mißbildung mit Hyper- und Dysfunktion als der einer funktionellen Hypertrophie sind. Unbestrittenermaßen sind ferner die NNR-Tumoren in Fällen von Pubertas praecox und Virilismus von erwachsenen Frauen als ursächlicher Faktor anzusehen, während eine Verweiblichung von Männern durch NNR-Tumoren nicht allgemein anerkannt wird.

4. Zusammenfassung

1. Es werden 3 Fälle von Intersexualität mit Nebennierenrindenhyperplasie beschrieben.

2. Bei Fall 1 handelt es sich um eine 76 Jahre alte Frau mit Zeichen der Vermännlichung (Clitorishypertrophie, Sinus urogenitalis, epididymisartige Wucherungen, Bartwuchs), bei Fall 2 um einen Säugling mit weiblichen Keimdrüsen und männlichem äußern Genitale, bei Fall 3 um einen Säugling mit männlichen Keimdrüsen und weiblichem äußern Genitale, alle 3 mit Nebennierenrindenhyperplasie.

3. Die beiden Säuglinge sind an „interrenaler Intoxikation“ gestorben.

4. Ob die Vergrößerung der Nebennierenrinde die Folge der Intersexualität ist, oder ob die anlagemäßig bedingte Hyperplasie der Nebennierenrinde die geschlechtliche Umstimmung ausgelöst hat, konnte nicht entschieden werden.

5. Im ganzen wurden bisher im pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel 8 Säuglinge mit Pseudohermaphroditismus und Nebennierenrindenhyperplasie beobachtet. Von diesen wiesen 5 Ovarien mit Virilisierung und 3 Hoden mit Feminisierung des äußern Genitale auf. 3 davon (Publikation *Werthe-
mann*) waren Geschwister, und 2 weitere stammten aus Familien der Gemeinde Liedertswil im Kanton Baselland mit Vorfahren des gleichen Namens wie die 3 Geschwister, ohne daß aber die

Blutsverwandtschaft mit Sicherheit hätte festgestellt werden können.

Baltzer, F.: Roux-Arch. Entw. mech. **136**, 1 (1937) (zit. nach Florin).
- Bauer, J.: Dtsch. med. Wschr. **1933**, 15, 565; Z. exper. Med. **112**, 155 (1943). - Berblinger, W.: Handb. d. Gyn. v. Veit-Stöckel, J. F. Bergmann, München, Bd. 9, S. 21 u. 80. - Berner, O.: Abhandl. Inn. Sekr. **1938**, 62, Verlag Barth, Leipzig (zit. nach Velten u. Noethe). - Blackman, S.: Bull. Hopkins Hosp. **78**, 180 (1946). - Bosselmann, H.: Zieglers Beitr. **98**, 65 (1936/37); Endokrinologie **19**, 292 (1937). - Boullaran, Cahuzac, Salvador und Genesseau: Ann. Endocrin. **6**, 57 (1945). - Broster, L. R.: Arch. Surg. (Am.) **34**, 761 (1937); Brit. med. J. **1937**, I, 663. - Cohen, H.: Amer. J. Path. **22**, 157 (1946). - Edwards, R. A., Shimkin, M., and Shaver, J. S.: J. amer. med. Assoc. **111**, 412 (1938). - Florin, J.: Arch. Klaus-Stiftg. **20**, 363 (1945). - v. Gierke, E.: Verh. dtsch. path. Ges. Wiesbaden **1928**, 449. - Goldschmidt, R.: Die zygotischen sexuellen Zwischenstufen, in Erg. Biol. **2**, 554 (1927); Einführung in die Vererbungslehre, Julius Springer, Berlin 1928, 5. Aufl. - Goldzieher, M. A.: The Adrenal Glands in Health and Disease, Philadelphia 1945. - Hanhart, E.: Schweiz. med. Wschr. **76**, 18 (1946) (Referat). - Howard, E.: Anat. Rec. **77**, 181 (1940). - Jensch, K.: Arch. Psychiatr. **112**, 527 u. 678 (1941). - Kermanner, F.: In Schwalbes Morphologie der Mißbildungen, G. Fischer, Jena 1929, Bd. III/2, S. 314. - Kehl, R.: C. r. Soc. Biol. **135**, 1472 (1941). - Lang, Th.: Arch. Klaus-Stiftg. **19**, 45 (1944); Arch. Klaus-Stiftg. **20**, 51 (1945). - McIntosh, C. B., und Brown, W. E.: J. Pediatr. **27**, 322 (1945). - Marchand, F.: Internat. Beitr. zur wissenschaftl. Medizin, Festschrift zum 70. Geburtstag von R. Virchow, Verlag August Hirschwald, Berlin 1891, I, 554. - Mathias, E.: Virchows Arch. **236**, 446 (1922). - Morgan, Th.: Die stoffliche Grundlage der Vererbung, Verlag Borntraeger, Berlin 1921 (deutsche Uebersetzung von H. Nachtsheim). - Moszkowicz, L.: Klin. Wschr. **1929**, 289 u. 337; Arch. Gynäk. **151**, 338 (1932); Virchows Arch. **293**, 79 (1934). - Nordahl, J.: Acta paediatr., Uppsala, **34**, 112 (1947). - Nüesch, H.: Arch. Klaus-Stiftg. **16**, 373 (1941). - Østergaard, E.: Nord. Med. **29**, 321 (1946). - Oswald, A.: Schweiz. med. Wschr. **76**, 17 (1946) (Referat). - Pottenger und Simonsen: Zit. nach Boullaran, Cahuzac u. Mitarb. - Raynaud, A.: C. r. Soc. Biol. **130**, 1012 (1939). - Scabell, A.: Dtsch. Z. Chir. **185**, 1 (1924). - Schultheiß, H., Wallart, J., und Werthemann, A.: Schweiz. med. Wschr. **74**, 435 (1944). - Schwarz, E.: Halban-Seitz, Handb. d. Biol. u. Path. d. Weibes, Bd. V, 897, Berlin/Wien 1928; Wien. klin. Wschr. **40**, 7/8 (1927). - Seiler, J.: Arch. Klaus-Stiftg., Erg.-Bd. zu **20**, 217 (1945). - Seitz, L.: Wachstum, Geschlecht und Fortpflanzung, Julius Springer, Berlin 1939. - Spiegel, A.: Virchows Arch. **305**, 367 (1940). - Tonutti, E.: Endokrinologie **25**, 145 (1943); Schweiz. med. Wschr. **76**, 787 (1946). - de Vaal, O. M.: Acta brev. Physiol. etc. **1946**, 20 u. 78. - Velten, C., und Noethe, R.: Frankf. Z. Path. **53**, 153 (1939). - Verzar, F.: Die Funktion der Nebennierenrinde, Benno Schwabe, Basel 1939; Schweiz. med. Wschr. **71**, 1329 (1941). - Wereschinski, A. O.: Arch. klin. Chir. **129**, 810 (1924). - Werthemann, A.: Schweiz. med. Wschr. **65**, 218 (1935); Schweiz. med. Wschr. **71**, 1335 (1941); Schweiz. med. Wschr. **73**, 985 (1943). - Weyeneth, R.: Virchows Arch. **297**, 594 (1936).

